(19) KORFAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

A61K 9/70

KOREAN PATENT ABSTRACTS

1020050046350 (11)Publication

number: (43)Date of publication of application:

18.05.2005

(72)Inventor:

(21)Application 1020030080597

number: (22)Date of filing: 14.11.2003

(51)Int. CI

(71)Applicant: FDL, INC.

CHI. SANG CHEOL KAM, SUNG HOON LEE, KYU HYUN

Δ

PARK, EUN SEOK

(54) TRANSEDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING FENTANYL AS FEFECTIVE COMPONENT HAVING SIMPLE PROCESS

(57) Abstract:

(30)Priority:

PURPOSE: A transedermal drug delivery system of pentanyl having skin permeating velocity of equal level with existing transedermal drug delivery system of pentanyl, maintaining effective blood concentrate of fentanyl for three days and having low stimulus at skin is provided. CONSTITUTION: The matrix type of transedermal drug delivery system of pentanyl comprises (A) drug-protecting layer, (B) fentanyl-containg fixing layer comprising acrylate copolymer. (C) parting layer. The acrylate copolymer is copolymer of main monomer selected



from 4-17 carbon numbers of alkyl acrylate or alkyl methacrylate, co-monomer selected from group vinyl acetate, methyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, acrylonitrile adn t-octyl acrylamide or the main monomer, the co-monomer and functional group-contained monomer selected from hydroxyl group, epoxy group, amine group or argano-silane group.

copyright KIPO 2006

Legal Status

Date of request for an examination (20031114)

KPA XML 문서 Page 2 of 2

Notification date of refusal decision ()

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20060201)

Patent registration number (1005631940000)

Date of registration (20060315)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent ()

Number of trial against decision to refuse ()

Date of requesting trial against decision to refuse ()

Date of extinction of right ()

(19)대한민국특허청(KR) (12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. A61K 9/70 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년03월21일 (11) 등록번호 10~0563194 (24) 등록일자 2006년03월15일

(21) 출원번호	10-2003-0080597	(65) 공개번호	10-2005-0046350
(22) 출원일자	2003년11월14일	(43) 공개일자	2005년05월18일
(73) 특허권자	(주) 에프디엘 경기 수원시 장안구 천천동 300	성균관대학교 산학연협동본부	· 창업보육센터 51104A호

(72) 발명자 감성훈 서울특별시마포구연남동569-22

-1.13.45

경기도수원시팔달구영통동956-2청명마을대우아파트306-1601

박은석 경기도수원시장안구정자동918SK한화아파트626-1603

이규현 인천광역시남동구간석4동89327/1현대아파트101-503

(74) 대리인 특허법인다래

식사관 : 이선화

(54) 꿰타닐을 유효성분으로 함유하는 경피투여제제

8 93

본 발명은 페타닐의 매트릭스형 경피투여제제를 제공한다.

본 발명의 경꾀투여제제는 A) 약물 보호충, B) 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어진 펜타닐 함유 점착충 및 C) 박리충으로 이루어진다.

본 방명의 경괴투여체계는 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어진 펜타닐 함유 침착층에서, 강합성 참착체로 사용되는 아크 텔레이트계 코폴리머가 주모노머와 코모노머의 공중합체 또는 주모노마, 코모노마 및 관등기 함유 모노마의 공중합체이 며, 각각의 모노마에 대하여 주모노마는 2~에틸렉실 아크릴레이트, 코모노머는 구체적으로 비닐 아세테이트, 매릴 아크릴 레이트, 1~옥털 아크틸아미드로 구성된 군으로부터 선펜된 하나 이상의 모노마, 그리고 관능기 참유 모노마는 구체적으로 2~히드록시에틸 아크릴레이트 및 글리시딜 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노머이며, 점착 충 종의 펜타닐의 함량은 2.0~6.0 충량%이다. 본 발명의 정피투여제계는 기존의 펜타닐 정피투여제제와 등등한 수준의 피부투과속도를 나타내어 3일간 펜타닐의 유효 월충농도를 지옥시키면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현재히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 공정이 매우 간편한 효과 등 나타내다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제제의 구조를 나타낸 도이다.

A: 약물 보호증

B: 약물 함유 점착증

C: 박리츳

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종례기술

본 발명은 펜타닐을 유효성분으로 함유하는 매트릭스형 경피투여제제에 관한 것이다.

펜타닐(Ientanyl, N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl) propanamide)은 모르펜보다 50~100떼의 강력한 마취 및 진통효과를 나타내는 합성마약으로, 빨기 압환자를 비롯하여 수술 후 환자의 고통을 완화시키는 목적으로 사용된 다.

그러나 펜타널은 체내 반감기가 짧기 때문에 효과의 지속성이 떨어지는 단점이 있다. 펜타널의 근육내 투여 후 최대진통효 과는 1시간 이내에 일어나며, 모르핀보다 지속시간이 더 짧은 것으로 알려져 있다.

따라서 펜타닐 주사제들 사용할 정우, 지속적인 진통효과를 위해서는 빈번한 간격으로 투여해야 하기 때문에 환자에게 부 담을 주게 된다. 또한 다량으로 펜타닐을 투여하게 됨에 따라 펜타닐에 대한 내성 및 신제 의존성의 유발을 증가시킬 수 있 다

상기 문제점을 해결하기 위해, 주사제에 비해 혈증농도를 일정하게 유지키시고 부작용을 경감시킬 수 있는 펜타닐의 경피 투여제제에 대한 연구가 진행된 바 있다.

기존에 알려진 펜타닐의 경피투여제제에 관련된 공지 기술은 다음과 같다.

WO 89/10108호 및 대한민국 등록특허 1995-0001968호는 지지층, 펜타닐, PGML 및 내아민성 감압점착성 중합체로 구성된 펜타닐의 경괴 투여용 적층 혼성체를 개시하고 있다. 상기 혼성체는 펜타닐에 대한 용제도가 낮은 감압점착제의 사용으로 인해 사용 1일 이내에 펜타닐을 빠르게 경괴투여할 수 있으나, 장기간의 진통효과는 나타내지 못하므로 투여횟수가 비비해지는 문제가 있다.

미국등록통이 4588580호는 이미 상용화된 저작고형 랜타닐 정괴흡수계체에 관련하여, 랜타닐 투여를 위한 시스템을 개 시하고 있다. 상기 특히에 나타낸 랜타닐 정괴흡수장치는 지지층, 약을 및 괴부투과촉진제로서 에탄율을 함유한 결의 저장 고층, 방출속도 조절막층, 점착층 및 박리층으로 이루어져 있어, 약물의 방출속도를 순설계 제어하고 피부투과를 촉진할 수 있는 장점이 있으나, 피부투과촉진제로 사용되는 에탄을로 인한 자극성 때문에 3일 정도의 장기간 사용시에는 피부자 극 동 부작용을 나타낼 수 있다. 또한 상기 제계는 여러 충으로 구성되어 있으므로, 상당히 복잡한 제조 공정을 필요로 한 다.

대한민국 공개특히 1999-0028787호는 벤타널 또는 그 염, 점착제 및 아세트산 나트륨으로 구성된 벤타널 함유 경피 투여 데이프 제제를 개시하고 있다. 상기 제제는 점착제에 아세트산나트륨을 참가하여 피부투과성이 배우 양호하고 피부자극성 이 낮으며 쟁시적으로 안정한 반면, 수분 및 공기투과도가 낮은 고두게 감압성 점착제인 출립이소부팅렌 및 스터펜-이소 프렌-스티덴 분통 공중함체를 사용하여 장기간 피부에 적용할 경우 땀에 외해 피부로부터 쉽게 박리될 수 있으며, 제조방 성 또한 복중하다.

미국등록특허 4906463호는 펜타닐, 지방산 등의 피부두과촉진제 및 비수용성 고분자 혼합제로 구성된 경피/경점박 투여 용 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 상기 조성물은 약물 방출성 및 탄성이 우수하여 피부에 대한 부착성을 향상시켰으 나, 피부투과촉진제로 인한 퍼부국의 문제가 여전히 남아입다.

대한민국 공개특허 2001-0036685호, 2002-0038808호는 펜타닐의 메트릭스형 경피투여제로, 펜타닐의 용해도가 각각 다른 점착성 중합체로 이루어진 메트릭스 충을 인접하여 제조함을 특징으로 하고 있다. 상기 세계는 투여 초기에는 팬타닐에 대한 용해도가 낮은 점착성 중합체로부터 일정용의 레타날이 빨리 방흥되어 제내 유효혈증능도 도달시신을 줄임으로써 진통효과의 발현시간을 알당길 수 있으며, 일정시간 후에는 덴타일의 용해도가 높은 집착성 중합체로부터 유효혈증능도 유지할 수 있을 만큼 악달이 방달되어 장기간 진통효과를 유지할 수 있다. 첫기 제체는 투여 초기와 후기에 각각 다른 메트 덕스층으로부터 렌타일이 방울되으로, 진통효과의 발현시간을 앞당기는 현관 정기간 진통효과를 유지할 수 있다. 그러나 상기 제제를 제조하기 위해서는 두 종류의 약을 함은 점착용역을 별도로 제조하여 한 종류의 약품 함을 점착용역은 지지층 위에, 나디지 한 종류의 약품 함당 점합복역은 방리층 위에 도포 건조한 후, 이 두 약할 함속 점착층에 적도 만보로 등 여 서로 접치지 않고 인접하게끔 정밀히 라미네이트해야 한다. 이어 인접한 각각의 약품 함유 점착층이 일정한 면칙 비율 이 되도록 정확히 절단하여야 상기 제제를 제조할 수 있으므로, 제조공정도 복잡할 뿐만 아니라 공정에서 발생되는 펜타닐 의 순실용도 커지게 된다.

대한민국 공개투허 2003-0021418호에서도 펜타닐의 매트릭스형 경괴투역제를 개시하고 있으나, 이 역시 비등점이 낮은 투과촉진제를 매트릭스층에 첨가하므로, 괴부자국이 증가할 수 있는 문제정이 있다.

일반적인 매트릭스형 경피흡수제제에 사용하는 감압성 점착제(pressure sensitive adhesive, PSA)는 아크릴레이트계, 실리콘계 또는 고무계 폴리머 등이 있다.

본 발명자들은 펜타닐 경피투여제제의 강압성 정착제로 주모노머와 코모노머의 공중합제 또는 주모노마, 코모노머 및 판 능기 함유 모노머의 공중합제인 아크텔레이트계 플리머를 사용함으로써, 기존의 펜타닐 정퍼투여제제와 동동한 수준의 피 부투파속도를 나타내어 3일간 펜타닐의 유효혈증농도를 지속시키면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 곳정이 때우 가면함을 확인하고 본 방면을 완성하였다.

박명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 기존의 렌타닐 경괴투여재계와 동등한 수준의 괴부투파속도를 나타내어 3일간 렌타널의 유효혈증능도를 지속 시키면서도, 장기간 사용시 괴부 자극성이 현저히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 공정이 매우 간편한 펜타널의 메트릭스형 경괴투여재계를 제공한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 펜타닐을 유효성분으로 함유하는 매트릭스형 경피투여제제를 제공한다.

본 발명의 경피투여제제는 도 1에 나타난 바와 같이 A) 약물 보호충(backing layer), B) 아크릴레이트계 코폴리미로 이루 어진 펜타닐 함유 점착충(drug-in-adhesive layer) 및 C) 박리충(release liner)으로 이루어진다.

본 밤명의 경피투여제제의 약물 보호층은 피부에 부착 또는 보관하는 동안 제제로부터 펜타닐이 손실되는 것을 방지한다.

악물보호층은 종래의 폐취 제제에서 이용되고 있는 악물보호용 필름 중 어느 것을 사용하여도 무방하며, 구체적으로는 풀 리에덜센 테베토탈레이트, 폴리우레란, 폴리에뒬센, 폴리프로필션, 암투미늄처리권 폴리에틸센 등의 단충 필름 또는 다충 의 라미네이트 교통 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 경괴투여제계의 약물 함유 점착층에서 감압성 점착제(pressure sensitive adhesive, PSA)로 사용되는 아크릴 레이트계 코폴리머는 주모노마(primary monomers)와 코모노머(변형 모노마, modifying monomers)와 공중합체이거나, 또는 주모노마, 코모노마 및 분능기 함유 모노마(monomers with functional group)의 중중합체이다.

본 발명의 경괴투여계계에 사용되는 감압성 점약제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 주모노머는 탄소수 4~17개 인 알집 아크릴레이트 (alkyl acrylate) 또는 알킴 메타아크릴레이트(alkyl methacrylate) 중 선택된 한 종류 이상의 모노 머이다.

본 발명의 경피투여계계에 사용되는 감압성 점착재인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 주모노머는 구체적으로 2~에 털핵실 아크릴레이트(2-ethylhexyl acrylate, 2-EHA), 부털 아크릴레이트(butyl acrylate, BA), 에틸 아크릴레이트 (ethyl acrylate, EA) 및 이소욕릴 아크릴레이트(iso-octyl acrylate, iso-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이 상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여체제에 사용되는 감압성 점확제인 아크릴레이트게 코폴리머를 구성하는 주모노머는 일반적으로 약 -50 ~ ~70℃의 T_E 값을 가지며, 상당히 끈적거리며(tacky) 부드러운(soft) 특징을 지니고 있어 점확제에 점확력(tack)과 유연성(flexibility)을 부여하는 역항을 한다.

본 발명의 정피투여제제에 사용되는 강압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 코모노머는 비닐 아세테이트 (vinyl acetate, VAc), 메릴 아크릴레이트(methyl acrylate, MA), 메틸 메타아크릴레이트(methyl methacrylate, MMA), 메틸 메타아크릴레이트(ethyl methacrylate, EMA), 아크릴로니트릴(acrylonitrile, AN) 및 t-옥틸 아크릴아미드(t-octyl acrylamide, t-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노미가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여체제에 사용되는 감압성 점착제인 아크텔레이트게 코콘티미를 구성하는 코모노미는 높은 T_e값을 가지 며 강도(hardness)를 부여하는 특정이 있어, 주모노머와 공중합되어 점착제의 공집택(cohesion)과 점착력의 균형을 조절 하다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 접확제인 아크릴레이트게 코플리머를 구성하는 관능기 함유 모노머는 히드록 실기(hydroxyl group), 예폭시기(epoxy group), 아막기(amine group), 또는 유기 실린기(organo-silane group)를 함유 하는 모노마 중 선택된 한 종류 이상의 모노미가 될 수 있다.

본 반명의 경피두여체에 사용되는 감압성 점확제인 아크릴레이트께 고중단머를 구성하는 관능기 함수 모노메는 구체적 으로 2~히드록시에릴 아크릴레이트(2~hydroxyethyl acrylate, 2~HEA) 및 2~하드록시프로필 아크릴레이트(2~ hydroxypropyl acrylate, 2~HFA)와 같은 하드록실기 함후 모노메, 글리시털 아크릴레이트(glycidyl acrylate, GA) 및 글리시털 메타아크릴레이트(glycidyl methacrylate, GMA)와 같은 예족시기 함후 모노메, 아크릴아미드(acrylamide, AM)와 같은 아민기 함유 모노메, 그리고 3~메타아크릴옥시프로필 트리메폭실실란(3~methacryloxylpropyl trimethoxylsilane)과 같은 유기 실분기 함후 모노메로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트게 코폴리머를 구성하는 판능기 함유 모노머 (monomers with functional group)는 아크릴레이트 코폴리머의 가교(crosslinking)를 형성하기 위해 사용된다.

본 발명의 경피투여체제에 사용되는 감압성 접확제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 관능기 함유 모노머가 아크릴 릭산(acrylic acid, AA) 및 미타아크릴릭산(methacrylic acid, MAA)과 같은 카르복실기(carboxyl group) 함유 모노머인 경우, 펜타닐과 아크릴레이트 코폴리머 사이에 강한 상호작용(interaction)이 발생되어 점착제로꾸터 펜타닐이 방출되지 않게 되므로 본 발명이 이루고자 하는 목속에 적합하지 않다.

본 발명의 경괴투여체계의 약물 합유 점착층이 합유하는 펜타닐의 함량은 2.0 ~ 6.0 중량%인 것이 바람직하며, 상기와 같은 함량은 3일, 즉 72시간 동안 치료학적으로 유효한 양의 펜타닐을 전달한다. 펜타닐의 합량이 2.0 증량% 미만일 경우에는 72시간에 걸쳐 진통작용을 나타낼 정도의 충분한 유효혈증농도에 도달하기 어려우미, 반면 펜타닐의 합량이 약 6.0 증량%를 초과할 경우에는 진통유효혈증농도를 초과하여 호흡부견과 같은 부작용 의 발생비도가 춘가함 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시예에서, 약물 함유 점확증의 감압성 점착제로 사용되는 아크릴레이트계 코풀리다는 주모노마와 고모노마의 공중합체 또는 주모노마, 코모노마 및 관능기 함유 모노마의 공중합체이며, 각각의 모노마에 대하여, 구하는 구에 보는 아메래에는, 매일 아크릴레이트, 다우릴 아크릴아미드로 구성 된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노마, 그리고 관능기 함유 모노마는 구체적으로 오 - 히드록시에털 아크릴레이트 및 글리시털 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노마, 그리고 관능기 함유 모노마는 구체적으로 2 - 히드록시에털 아크릴레이트 및 글리시털 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노마가 될 수 있으며, 점확증 중의 펜타닐의 함량은 2.0 ~ 6.0 중황%이다.

본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 박리충은 약물 함유 점착층의 점착력을 유지시키는 역할을 하며, 제제를 피부에 적용시 집 때 약물 함유 전착층으로부터 박리시키는 층이다.

본 발명의 웹타닐 경피투여제제에서 박리충은 중래의 폐취 제제에서 이용되고 있는 플루오로 폴리머 또는 설리론 코팅된 월름 또는 종이 박리지를 사용할 수 있고, 월통의 소재는 구세적으로 알루미늄, 셀룰로오스, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴 리프로 필렌 등이 사용가능하며 젊으에 따라 이동 질류을 취속하여도 좋다.

상기와 같이 제조된 본 방명의 랜타닐 정피투여체제는 펜타닐에 의한 호흡부전 등의 부작용 발생민도를 줄이면서도, 진통 효과를 나타낼 수 있는 유효혈증농도를 3일간 지속적으로 유지할 수 있게 한다. 실제로 본 방명의 경피투여체제는 시판 중 인 기존의 저장고형 펜타닐 경피투여체제인 뒤로제식 백취와 동동한 순준의 피부투파속도를 나타낼다.

본 발명의 경피투여제제는 많은 약물과 첨가제에 대한 적합성(compatibility) 및 생체적합성(biocompatibility)이 우수하고, 산화(oxidation)에 대한 저항성을 나타낸다.

또한 본 발명의 정괴투여제제는 그 자체로 우수한 점확력을 나타내기 때문에 별도의 점착부여제를 부가할 필요가 없으며, 괴부투과촉진제를 포함하고 있지 않아 이를 함유하는 기존의 펜타닐 경피흡수제의 피부자극문제를 해결한다.

따라서 본 발명의 경피투여제제는 펜타닐의 경피 투여를 위한 매트릭스형 경피투여제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

본 발명의 매트릭스형 펜타닐 경피투여제제를 제조하는 방법은 1) 약물과 접착용액의 혼합공정, 2) 박리지 위에 약물-점 창용액의 호한액을 도포 건조하는 곳정 3) 지지체와 라미네이트하는 곳정 및 커틱곳정으로 구섯되다.

제 1) 공정에서는 펜타닐 2.0 ~ 6.0 증량% 및 상기 아크릴레이트계 코폴리머로 된 감압성 점착용액을 혼합하여 균질하게 섞이도록 교반한다.

제 2) 공정에서는 박리층 위에 일정한 두께로 제 1) 공정에서 제조한 펜타닐 및 감압성 점착용액의 혼합액을 코팅하여 건 조시킨다.

제 3) 공정에서는 약물보호충으로 라미네이트하고 커팅하여, 매트릭스형 경피투여제제를 제조한다.

본 발명의 펜타닐 경피투여제제 제조방법은 기존의 정피투여제제 제조방법에 비해 그 공정이 매우 간단하므로, 복잡한 공 정에서 발생할 수 있는 단계별 펜타닐의 손설율을 감소시킬 수 있다.

또한 본 발명의 캔타닐의 매트릭으형 경피투여체제는 두께가 매우 않고 유연하므로, 피부 골곡에 따른 적용성이 뛰어나며 우수한 착용감을 제공한다. 듀로제식 패취와 같은 기존 제품의 경우 그 두께가 두끼워 착용감이 불량한 반면, 본 발명의 매 트럭스형 켄타닐 경피투여제제는 그 두께가 알고 유연하여 착용감이 우수하다.

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 정일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[실시예] 본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 제조

본 방명의 펜타닐 경피투여제제를 다음과 같이 제조하였다.

1) 실시예 - 1

본 발명의 캔타닐 정피두여제제를 제조하기 위해, 검착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로택 87~4098 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로텍 87~4098은 2-만HA를 주모노머로 하고, VAc을 코모노머로 하 여 이루어진 *중합체이다. 상기 검착제에 캔타닐을 가하여 교반 용례시계 균질한 약을 함유 정착계 용액을 제조한 후, 협 코티드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70㎞ 주메의 폴리에스테르 박리용 필통(SM, Scottchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두메가 100㎞이고 펜타닐의 능도가 2.5 증량송이며, 균절 하면서 표면이 투명한 약을 함유 검착응을 제조하였다. 상기 약을 함유 검착층에 50㎞ 두메의 약물보호평량(SM, Scottchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10㎞이 먼적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

2) 실시예 - 2

본 방명의 백타날 정괴투여제계를 제조하기 위해, 점착제로 아크립레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로백 87~9301 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로릭 87~9301은 2-EHA를 주모노미로 하고, MA 및 t-OA를 코모노미로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 검착제에 펜탄닐을 가하여 교반 용해시켜 그걸한 약물 함유 검착계 용액을 제조 한 후, 웹코터드라이어(스위스 Mathis+)를 이용하여 플루오로카본이 의부되어 있는 70/m 두데의 폴리에스테르 박리용 길 등(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60건에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100/m의미 교 메탄닐의 누도가 60 공행유이 며, 균실하면서 표면이 투명한 약물 함유 검착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 검착층에 50/m 두메의 약물보호원통(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10㎡의 면적으로 절단함으로써 본 방명의 밴타닐 함유 경과투어제계를 제조하였다.

3) 실시예 - 3

본 발명의 렌타널 정괴투여제세를 제조하기 위해, 참착제로서 아크립레이트 플리머 용액인 시관통 웹타 3083(Solutia Inc.)을 준비하였다. 웹바 3083은 2-EITA를 주모노미로 하고, MA를 코모노미로 하여 이루어진 공중합계이다. 상기 첩착 제에 렌타닐을 가하여 교반 용해시켜 균실한 약물 항송 권화제 용액을 제조한 후, 멘코터드라이어(스위스 Mathish)를 이 용하여 플루오로카본이 괴복되어 있는 70, 교투제의 폴리에스테르 박라용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60만에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100, 교기교 펜타닐의 농도가 2.5 중영용이며, 관광하면서 표면이 투명한 약물 함유 검착충을 제조하였다. 상기 약물 함유 검착충에 50, 교투제의 약물보호팀용(3M, Scotchpak 9732)을 라마네이트한 후, 10 대의 면적으로 집단함으로써 본 방명의 벤탄보 합류 정계투여제계를 제조하였다.

4) 실시예 - 4

5) 실시예 - 5

본 방명의 렌타님 정괴투여제체를 제소하기 위해, 점착제로서 아크릴레이트 폴리더 용액인 시관통 규모택 67~2510 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 두드랙 87~2510은 2~51hA를 주모노미로 하고, MA를 코모노머로 하고, 2~1HCA를 관능기 함류 모노머로 하여 이루어진 공중합제이다. 상기 점착제에 펜타님을 가하여 교반 용례시켜 관련한 약을 함유 점착제 용액을 제조한 후, 델코티드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 괴복되어있는 70km 제외 중리에스테르 박리용 필념용(5M, Scotchysk 1022) 위에 포장하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두꺼기 100km이고 켄 타날의 농도가 2.2 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50ヵ 두꺼의 약물보호필등(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후 10㎝의 먼적으로 절단함으로써, 본 발명의 펜타닐 함유 전피투여제하를 제조하였다.

6) 실시예 - 6

본 방명의 레타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로서 아크립웨이트 폴리미 용액인 시판품 센바 7880(Solutia Inc.)을 준비하였다. 젠바 7880은 2-EHA를 주모노미로 하고, VAC를 코모노미로 하고, 2-HEA 및 GMA를 관능기 함유 모노미로 하여 이루어진 공중합제이다. 상기 점착제에 레타닐을 가하여 교반 용해서켜 균절한 약을 함유 검착제 용액을 제조한 후, 웹코티드라이어(스위스 Mathisty)를 이용하여 품투오로카본이 돼복되어있는 70㎞ 두께의 플리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1-A1간 건조하여, 두께가 100㎞이고 펜타닐의 농도가 2.0 중앙등이미, 균집하면서 표면이 투명한 약물 함유 검착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 검착층에 50㎞ 두께의 약을보호필름 (3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10㎞의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

[비교예] 비교예로 사용하기 위한 꿰타닐 경피투여제제의 제조

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경괴투여제제를 다음과 같이 제조하였다.

1) 비교예 - 1

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피두여계제를 제조하기 위해, 정착제로 아크릴레이트 폴리머 움액인 시판품 두로백 87~2852(National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 두모백 87~2852은 2~EHA를 주모노머로 하고, MA를 코노노머로 하고, MA를 관노마로 하고, MA를 교망하여 교반 용하기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 정착체에 괜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균절한 약품 항공 정착제 용액을 제조한 후, 웹코티드라이어(스위스 Mathis/사)를 이용하여 플루오로카분이 피복되어 있는 70㎞ 관계의 폴리어스테르 박리의 볼륨(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60°에서 약 1시간 건조하여, 두제가 10㎞이고 펜타닐의 '동도가 2.5 중만%이며', 근원하면서 표면이 투명한 점착충을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50㎞ 두째의 약물보호필등(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10㎞의 면적으로 설단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함은 개최무역제제를 제조하였다.

2) 비교예 - 2

비교에로 사용하기 위한 펜타닐 경피무어제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리마 용액인 시판품 두로백 87-2074(National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 두로백 87-2074은 2-EHA 및 BA를 주모노므로 하고, MMA를 교모노므로 하고, AA와 2-HEA를 관능기 함수 모노므로 하여 이루이진 공중합제이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교 반 용해시켜 균절한 약을 참유 점착제 용액을 제조한 후, 캠코티드라이어(스위스 Mathis4)를 이용하여 끝두으로카본이 피복되어 있는 70㎞ 투제의 돌리에스테르 박타실 활동(SM, Socthapla 1022) 위에 도포하고 60°C에서 약 H건 경소하여, 두께가 100㎞이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약을 참유 점착증을 제조하였다. 상기 약을 함유 점착증에 50㎞ 두께의 약물보호필름(SM, Soctchapla 1022)을 라미네이트한 후, 10㎡의 면적으로 설단함으로 써 비교에로 사용하기 위한 펜타닐 함층 경계투덕제계를 제조하였다.

3) 비교예 - 3

4) 비교예 - 4

비교에로 사용하기 위한 펜타닐 경피부어제제를 제조하기 위해, 정확제로 아크릴레이트 폴리마 용역인 시판종 두로백 87~ 선어98(National Starch & Chemical Ltd.)에 백타일을 가하여 교반 용해시켜 건정한 약을 하음 정착제 용여기 제조하였다. 상기 검착제 용액을 텐코티드라이어(스위스 MathisA^{*})를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70,mm 두제의 폴리모드 테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 받니시간 건호하여, 두제가 100,mm 고 랜타일의 동도시 10.0 충량%이다. 권점하면서 판인이 무명한 약을 함을 점착을 제조하였다. 것기 약을 함은 경착층에 50,mm 두제의 약물 보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10㎡의 면적으로 절단함으로써 비교에로 사용하기 위한 펜타닐 함을 제피투어제체를 제조하였다.

5) 비교예 - 5

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경꾀투여제계를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 플리머 용역인 시판품 듀로택 87-4098(National Starch & Chemical Ltd.)에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균절한 약을 함유 점착제 용역을 제조하였다. 상기 점착제 용역을 렌코티드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70,㎞ 두메의 클리에스 테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두메가 100,㎞이고 펜타닐의 농도가 1.0 중량%이며, 균절하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착충을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착충에 50,㎞ 두메의 약물보 호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미테이트한 후, 10㎝의 면적으로 절단함으로써 비교에로 사용하기 위한 펜타닐 함유 갯괴투여계체를 제조하였다.

6) 비교예 - 6

비교예로 사용하기 위해 기존의 페타닐 경피투여제제인 듀로제식 패취(양세사)를 구입하여 준비하였다.

듀로제식 폐취는 상용화된 저장고형 펜타닐 경피흡수재로, 25㎡/시간의 속도로 펜타닐을 3일간 방출한다. 상기 듀로제식 패취에서는 펜타닐 2.5mg, 히드록시에틸셀룰로오스 전화제, 에탄을 및 정제수로 이루어진 펜타닐 합유 챙이 약물볼루파 성 필름으로 이루어진 지지층과 에틸렌비닐아세테이트로 이루어진 방출조절막 사이에 포함되어 있으며, 방출조절막 아래 에 전화제츳과 박리축을 라미네이트시킨, 유효면적 10㎡의 모서리가 등근 직사각형 폐취제이다.

[실험에 1] 본 발명의 꿰타닐 경피투여제제의 피부투과도 측정

상기 실시예 및 비교예에서 준비한 펜타닐 함유 경괴투여제제에 대해, 다음과 같이 피부투과도를 측정하였다.

1) 기니아 피그 피부의 적출

피부투과도 측정을 위한 실험동물로 체중 300-350g의 웅성 Outbred-Hartley계 기니아 피그(guinea pig)를 선별한 후, 에테르로 마취시킨 후 복부의 털을 전기제모기(TGC Inc., model 900, Japan)로 제거하였다. 5cm ×5cm의 면적으로 피부 가 상하지 않도록 피하지방을 제거하고 피부를 적출하였다. 적출피부는 실험에 사용하기 전까지 -20℃에서 보관하였으며 보파기가은 3일을 넘기지 않았다.

2) 피부투과도 측정

적출된 기나아과그 과부를 실온이 될 때까지 녹이고 생리식업수에 약 30분 정도 수화시킨 후, 프란스 확산 센(Franz diffusion cell)에 장착하였다. 상기 센을 확산센 드라이브폰용(Fine Scientific Instrument, model FCD8-900A)에 장착한 후, 항은순환횡필(Fine Scientific Instrument, model FT-101)를 이용하여 리네티들의 운도를 37년.05 간로 유지하던 서 스타-레드 마그네틱바(star-head magnetic bar)를 이용하여 600rpm으로 일정하게 회전시켰다. 리센터중으로 0.01M pH 6.0 인산연완충액을 이용하였으며 리센터중의 부피는 약 70ml, 리센터중과 접촉하는 괴부의 면적은 10㎡가 되도록 하였다.

실시에 1-6 및 비교에 1-6에서 준비한 펜타닐 함유 정피투여체제를 피부의 표면이 노출되어 있는 부분에 점확시킨 후, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 및 72시간째에 0.4㎞의 리셉티충을 생품링포트로부터 마이크로시린지를 사용하여 각각 채취하고, 동일한 양만큼 신선한 0.01M pH 6.0 인산염산증에울 보충하였다.

채취한 시료중의 펜타닐 농도는 고속액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였으며, 정상상태(steady-state)에서의 피부 투과속도(wz/cat/hr)를 구하여 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[#1]			
구분	피부투과속도(#8/0ml/hr)		
실시예 1	4.94±0.71		
실시예 2	5.80±0.48		
실시예 3	4.97±0.75		
실시예 4	5.00±0.61		
실시예 5	5.09±0.66		
실시예 6	5.13±0.24		
비교에 1	0.22±0.03		
비교에 2	0.36±0.02		
비교예 3	0.33±0.04		
비교예 4	17.21±1.31		
비교에 5	1.86±0.13		
비교에 6	5.03±1.06		

표 1에 나타난 바와 같이, 실시예 1-6은 비교예 6 (듀로제식 패취)과 비슷한 피부투과도를 나타내었다.

반면, 카르복실기를 관능기로 갖는 모노머가 포함된 아크릴레이트계 코플리머를 감압성 점확체로 사용한 비교에 1-3과, 실시에 1과 동일한 아크릴레이트게 고품리머로 제조되었으나 퀜타널의 송도가 1.0 증량%인 비교에 5는 실시에에 비해 그 투과도가 매우 낮아, 진동작용을 나타낼 정도의 충분한 유효혈증·동대 도달하기 어려운 것으로 나타났다.

또한, 실시에 1과 동일한 아크릴레이트제 코폴리머로 제조되었으나 펜타닐의 농도가 10.0 중황%인 비교에 4는 실시예에 비해 그 투과도가 매우 높기 때문에 펜타닐의 혈증농도가 진종유효혈증농도를 초과하여 호흡부전과 같은 부작용의 발생빈 도가 증가할 수 있다.

따라서, 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제는 비교에 6 (듀로제식 패취)과 비슷한 피부투과속도를 나타내므로 3일간 펜 타닐의 유효형중농도를 지속할 수 있어 채내에서 효율적인 약효를 발휘할 수 있다.

[실험예 2] 본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 피부 자극성 측정

상기 실시예 및 비교예에서 준비한 펜타닐 함유 경피투여제제에 대해, 다음과 같이 피부 자극성을 측정하였다.

제축 2.5~3.5kg의 성숙한 백색 토끼 6 마리에 대해, 전기제모기(TGC Inc., model 900, Japan)를 이용하여 등학 팀을 가 로, 세로 약 10cm가 되도록 제거하였다. 제모된 토끼의 등 피부를 좌우로 나누어 왼쪽을 부여구됨, 오른쪽을 대표주력으로 경하고, 건강피부 또는 참하피부가 서로 대각선으로 분포하도록 구분하여 2.5cm × 2.5cm의 건강피부 2개소와 잘과피부 2개소요 하였다. 참파괴부는 구사기 바늘 끝을 이용하여 표피는 순상되나 전피는 순상되지 않도록 하여, 피가 나지 않을 정도로 찰파상을 입혀 준비하였다.

상기 제모처리한 토끼 동부위 퍼부에 실시예 1~3에서 제조한 본 발명의 뢴타닐 함은 경퍼투여제제 및 비교에 6의 두로제 식 패위를 각각 칩부하고, 24시간 경과 후 제제를 제거하였다. 제거 직후(첩부 후 24시간제) 및 제거 후 48시간제(칩부 후 72시간제)의 홍반과 부종을 관찰하였으며, 피부자극정도의 관정은 하기 표 2을 기준으로 삼았다.

[XE 2]

스코어	홍반과 가피 형성	부종 형성	
0	흥반 없용	부종 없음	
1	아주 가벼운 홍반	아주 가벼운 부종	
2	분명한 홍반	가벼운 부종	

3	약간 성한 총반	보통의 부종
4	심한 홍반, 가벼운 가피형성	심한 부종

언어진 양 스코어의 합계를 각 시간의 자극 스코어로 정하고, 각 시간의 자극 스코어의 평균치를 표 3의 일차피부자극지수 (PII치)에 따라 구분하였다.

[# 3]

일차피부자극지수 (PII치)	구분
0 ~ 0.5	비자극성
0.6 ~ 2.0	약한 자극성
2.1 ~ 5.0	중등도 자극성
5.1 ~ 8.0	강한 자극성

샀기 표 2 및 표 3의 기준에 따라 실시예 1-3 및 비교예 6의 일차피부자국지수를 산출한 후, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[34.4]

	일차피부자극지수 (PII치)	구분
실시예 1	0.4	비자극성
실시예 2	0.5	비자극성
실시에 3	0.5	비자극성
비교예 6 (듀로제식 패취)	2.1	중등도 자극성

표 4에 나타난 바와 같이, 실시에 1-3은 피부에 대해 비자극성인 것으로 나타났다.

반면 비교예 6, 즉 기존의 듀로제식 쾌취는 중동도의 자극성을 나타내었다. 이러한 결과는 듀로제식 폐취가 펜타닐의 피부 투과도 향상을 위해 합유하는 예란을의 피부자극성에 의한 것으로 보인다.

따라서, 본 발명의 왠타닐 함유 경피투여제제는 비교에 6 (듀로제식 패취)에 비해 월등히 피부자극이 개선되어, 3일 정도 의 장기간 동안 별도의 부작용 없이 왠타닐을 안전하게 체내에 전달할 수 있다.

발명의 효과

본 발명의 펜타닐 경피투여제제는 기존의 펜타닐 경피투여제제와 동등한 수준으로 펜타닐을 체내에 전달할 수 있으면서 도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 공정이 매우 간편하다.

따라서 본 발명의 펜타닐 경피투여제제는 진통효과를 필요로 하는 환자들에게 유용하게 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

A) 약물 보호충.

- B) 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어지는 펜타닐 함유 접착충, 및
- C) 박리츳으로 이루어지며:

상기 B) 점착층의 아크릴레이트계 코폴리머는 하기 (i) 및 (ii), 또는 (i), (ii) 및 (iii)의 공중합체이며,

- (i) 주모노머; 탄소수 $4\sim17$ 개인 알킬 아크릴레이트 (alkyl acrylate) 또는 알킬 메타아크릴레이트(alkyl methacrylate) 중 선택된 한 종류 이상의 모노머
- (ii) 코모노마: 비닐 아세테이트(vinyl acetate, VAc), 메틸 아크릴레이트(methyl acrylate, MA), 메틸 메타아크릴레이트 (methyl methacrylate, MMA), 메틸 메타아크릴레이트(ethyl methacrylate, EMA), 아크릴로니트릴(acrylonitrile, AN) 및 1-숙틸 아크릴아미드(t-octyl acrylamide, t-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노아
- (iii) 관능기 함유 모노매; 히드록실기(hydroxyl group), 에폭시기(epoxy group), 아민기(amine group), 또는 유기 실란 기(organo-silane group)를 함유하는 모노며 중 선택된 한 종류 이상의 모노머;

삿기 B) 정착츳의 펜타닐의 함량이 2.0 ~ 6.0 중량%임을 특징으로 하는 뭰타닐의 매트릭스형 경피투여제세.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 주모노마는 2~에팅렉션 아크램레이트(2~ethythexy) acrylate,2~EthA), 부틸 아크렉레이트(butyl acrylate, BA), 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate, EA) 및 이소속될 아크릴레이트(iso-octyl acrylate, iso-OA)로 구성 되는 군으로부터 선백된 한 종류 이상의 모노머임을 특징으로 하는 센탄실의 매트럭스형 경과투어제계

청구항 3.

제 2항에 있어서, 관능기 함유 모노마는 2-히드록시에딜 아크텔레이트(2-hydroxyethyl acrylate, 2-HEA) 및 2-히드록 시프로젤 아크텔레이트(2-hydroxypropyl acrylate, 2-HPA)와 같은 히드록실기 함유 모노마, 글리시딜 아크텔레이트 (glycidyl acrylate, GA) 및 클리시딜 메타아크텔레이트(glycidyl methacrylate, GMA)와 같은 예목시기 함유 모노며, 아 크릴아미드(acrylamide, AM)와 같은 아민기 함유 모노며, 그리고 3-메타아크릴옥시프로펠 트리메목실실란(3methacryloxylpropyl trimethoxylsilane)과 같은 유기 실관기 함유 모노미로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상 의 모노미임을 특징으로 하는 펜타닐의 베트릭스형 정피투여제제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 4항에 있어서, B) 정착충의 아크릴레이트계 코폴리머는 하기 (i) 및 (ii), 또는 (i),(ii) 및 (iii)의 공중합체임을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제제

- (i) 2-에틸핵실 아크릴레이트
- (ii) 비닐 아세테이트, 메틸 아크릴레이트, t-옥틸 아크릴아미드로 구성된 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머,
- (iii) 2-히드록시에틸 아크릴레이트 및 글리시딜 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머

청구항 6.

- 1) 펜타닐 2.0 ~ 6.0 중량% 및 아크릴레이트계 코폴리머인 감압성 점착용액을 혼합하여 균질하게 섞이도록 교반하는 공 정,
- 2) 박리층 위에 상기 1)에서 제조한 펜타닐 및 감압성 점착용액의 혼합액을 일정한 두께로 코팅하고 건조시키는 공정,
- 3) 약물보호층으로 라미네이트하고 커팅하는 공정

으로 이루어짐을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경퍼투여제제의 제조방법

도면

도면1

